

積・凝集が原因と考えられる疾患は、アルツハイマー病などの神経変性疾患を始めとして様々報告されている。これまで、がんの多剤耐性の一因として注目されてきた ABCG2 であるが、今回新たに、ポルフィリン由来の光酸素障害を回避する生理的防御機構としての役割を見出した。また ABCG2 は、イリノテカンの代謝活性化体である SN-38, ミトキサントロン, トポテカンなどの抗がん剤をエネルギー依存的に細胞外に排出するポンプとして働き、その結果 ABCG2 を発現するがん細胞はこれらの抗がん剤に抵抗性を示す¹⁹⁾。がん細胞に発現した ABCG2 遺伝子多型と機能 (基質特異性)・発現レベルとの関係を解析することは、今後の多剤耐性克服にむけても重要となるであろう。

- 1) Allikmets, R., Schriml, L.M., Hutchinson, A., Romano-Spica, V., & Dean, M. (1998) *Cancer Res.*, 58, 5337-5339.
- 2) Doyle, L.A., Yang, W., Abruzzo, L.V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A.K., & Ross, D.D. (1998) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 95, 15665-15670.
- 3) Miyake, K., Mickley, L., Litman, T., Zhan, Z., Robey, R., Cristensen, B., Brangi, M., Greenberger, L., Dean, M., Fojo, T., & Bates, S.E. (1999) *Cancer Res.*, 59, 8-13.
- 4) Ishikawa, T., Tamura, A., Saito, H., Wakabayashi, K., & Nakagawa, H. (2005) *Naturwissenschaften*, 92, 451-463.
- 5) Tamura, A., Watanabe, M., Saito, H., Nakagawa, H., Kamachi, T., Okura, I., & Ishikawa, T. (2006) *Mol. Pharmacol.*, 70, 287-296.
- 6) Jonker, J.W., Buitelaar, M., Wagenaar, E., Van Der Valk, M.A., Scheffer, G.L., Scheper, R.J., Plosch, T., Kuipers, F., Elferink, R.P., Rosing, H., Beijnen, J.H., & Schinkel, A.H. (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 99, 15649-15654.
- 7) Tamura, A., Wakabayashi, K., Onishi, Y., Takeda, M., Ikegami, Y., Sawada, S., Tsuji, M., Matsuda, Y., & Ishikawa, T. (2007) *Cancer Sci.*, 98, 231-239.
- 8) Zhou, S., Schuetz, J.D., Bunting, K.D., Colapietro, A.M., Sampath, J., Morris, J.J., Lagutina, I., Grosveld, G.C., Osawa, M., Nakauchi, H., & Sorrentino, B.P. (2001) *Nat. Med.*, 7, 1028-1034.
- 9) Krishnamurthy, P., Ross, D.D., Nakanishi, T., Bailey-Dell, K., Zhou, S., Mercer, K.E., Sarkadi, B., Sorrentino, B.P., & Schuetz, J.D. (2004) *J. Biol. Chem.*, 279, 24218-24225.
- 10) Krishnamurthy, P.C., Du, G., Fukuda, Y., Sun, D., Sampath, J., Mercer, K.E., Wang, J., Sosa-Pineda, B., Murti, K.G., & Schuetz, J.D. (2006) *Nature*, 443, 586-589.
- 11) Kage, K., Tsukahara, S., Sugiyama, T., Asada, S., Ishikawa, E., Tsuruo, T., & Sugimoto, Y. (2002) *Int. J. Cancer*, 97, 626-630.
- 12) Mitomo, H., Kato, R., Ito, A., Kasamatsu, S., Ikegami, Y., Kii, I., Kudo, A., Kobatake, E., Sumino, Y., & Ishikawa, T. (2003) *Biochem. J.*, 373, 767-774.
- 13) Henriksen, U., Fog, J.U., Litman, T., & Gether, U. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280, 36926-36934.

- 14) Wakabayashi, K., Nakagawa, H., Adachi, T., Kii, I., Kobatake, E., Kudo, A., & Ishikawa, T. (2006) *J. Exp. Ther. Oncol.*, 5, 205-222.
- 15) Wakabayashi, K., Tamura, A., Saito, H., Onishi, Y., & Ishikawa, T. (2006) *Drug Metab. Rev.*, 38, 371-391.
- 16) Ellgaard, L. & Helenius, A. (2001) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 13, 431-437.
- 17) Ellgaard, L. & Helenius, A. (2003) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4, 181-191.
- 18) Ye, Y., Shibata, Y., Kikkert, M., van Voorden, S., Wiertz, E., & Rapoport, T.A. (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 102, 14132-14138.
- 19) Yoshikawa, M., Ikegami, Y., Sano, K., Yoshida, H., Mitomo, H., Sawada, S., & Ishikawa, T. (2004) *J. Exp. Ther. Oncol.*, 4, 25-35.

若林 香葉子, 田村 藍, 石川 智久
(東京工業大学大学院生命理工学研究科)

Genetic polymorphisms of human ABC transporter ABCG2: Porphyria risk and ER quality control
Kanao Wakabayashi, Ai Tamura, Toshihisa Ishikawa
(Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, Tokyo Institute of Technology B-60 4259 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa, 226-8501, Japan)

神経変性はアポトーシスか？ —YAPdeltaC による神経細胞死制御—

1. はじめに

神経変性疾患における細胞死はアポトーシスなのだろうか？このような疑問は変性疾患のヒト患者脳病理を観察した経験のある者ならば一度は感じたことがあるのではなからうか。光学顕微鏡あるいは電子顕微鏡的にアポトーシスと言える神経細胞を認めることはないし、それらしい細胞があったとしても死後変化の可能性が高い。一時期流行した TUNEL 染色の陽性細胞がアポトーシスを意味しないことは明らかである。神経変性モデルマウスの解析においてさえ、アポトーシスが観察できないという報告もなされてきた^{1,2)}。しかし、『神経変性=アポトーシス』とのコンセプトが余りに一般的になっているので、この疑問を口に出すことにはかなりの勇気が必要な状況にある。一方、最近の細胞死に関する基礎的研究の進歩は、細胞死がアポ

トーシス、ネクローシスの二つに大別されるのではなく、もっと多様な形態を取りうるものだというを示しつつある。アポトーシスの大家である Andrew Wyllie でさえも “More than one way to go.” と述べている³⁾。したがって、神経変性がアポトーシスか否かを問う直すには丁度良い時期にきているのかも知れない。本稿では最近の私たちの知見を踏まえて、この問題について考えてみたい。

2. 神経変性の概念整理

まず議論の混乱を避けるために、神経変性疾患の定義から始めたい。神経変性疾患の概念は神経学あるいは精神医学の長い歴史のなかで培われたものであり、感染性疾患、血管障害、代謝性疾患などが分別された後にも、分類不能な難治性疾患グループとして残ったもの（いわば wastebasket diseases）といっても良い。しかし、結果的にそれらは『コンフォメーション異常を伴うタンパク質が神経細胞内外の中枢神経系に蓄積する』という共通病理を示す疾患群であった。これらの多く（すべてではない）は成人発症で緩慢に進行し、神経細胞死と異常タンパク質蓄積を病理学的に観察できる。この結果論的定義が今日もっとも一般的であり、本稿のなかで用いる神経変性の概念も『コンフォメーション異常を伴う異常タンパク質が“神経細胞”の中に蓄積することに伴う細胞死』としたい。

アルツハイマー病ではベータアミロイドとタウタンパク質が、パーキンソン病ではアルファシヌクレインが、そしてポリグルタミン病ではポリグルタミンタンパク質が主要な沈着物質である。遺伝性神経変性疾患ではこれらの遺伝子自身もしくは遺伝子産生に関わる分子に変異が起こり、結果として凝集沈着を起し易くなるのが、過去15年程の間に明らかになってきた。変異タンパク質は細胞内あるいは細胞外でベータシートを基盤とした異常構造を取り、同一分子同士が凝集する。例えばポリグルタミン病の場合には、1回転でグルタミン20個程度のベータヘリックスが形成され、これが筒状に連なって凝集線維を作っていくとも考えられている⁴⁾。

3. 異常タンパク質凝集はいかなる神経細胞死を起こすのか？

では異常タンパク質による凝集体が形成されると神経細胞は直ちに死ぬのであろうか？ 答えは『NO』である。これは多くのヒト病理脳の観察から明らかである。すなわちアルツハイマー病ではタウタンパク質からなる PHF (paired helical filament) を抱えた神経細胞が、パーキンソ

ン病ではアルファシヌクレインからなる Lewy body を抱えた神経細胞が“大量に”個体の死にいたるまで生存している。異常タンパク質が凝集過程のどこかで迅速かつ均一に再現よくアポトーシスを起こすのであれば、異常タンパク質凝集が光学顕微鏡で観察されるレベルまで大きくなる前に全ての神経細胞は消滅していなければならない。

一方、非神経細胞を用いた *in vitro* 実験では極めて多くの実験結果が、異常タンパク質がアポトーシスを誘導することを示している。これらの多くは、大量の異常タンパク質を発現させた実験である。ところが、神経細胞において異常タンパク質がアポトーシスを誘導したという明らかなデータは非常に少ない。したがって、これらの実験から学ぶことのできる極めて重要な事実として、神経細胞と非神経細胞は異なる細胞死の振る舞いをする、異常タンパク質の量は細胞死の形に影響を与えること、がある。一方、神経細胞あるいは脳においても、アポトーシスシグナル分子の活性化の報告は多いことも確かである。

以上の事実を考えあわせると次のように考えることが可能かもしれない。すなわち、神経細胞においては、異常タンパク質（あるいは oligomer などの前凝集体）はアポトーシスカスケードを構成するシグナル分子を活性化するものの、これが典型的なアポトーシスにはつながらない状況があり、おそらく非典型的な細胞死に陥っている、とも考えられる。私たちはこの仮説に合致した細胞死モデルを最近発見したので、ここで紹介したい。

4. 転写抑制により誘導される新しい非典型的な神経細胞死 トリアド (TRIAD)

神経変性疾患の1グループであるポリグルタミン病においては異常タンパク質が核に凝集し、この過程で多くの転写関連分子と結合することが、多くの研究者の実験結果から示されている⁵⁾。私たちが転写に直接関与する新規分子 PQBP1 とポリグルタミン病タンパク質との結合および病態への関与を示してきた⁶⁻⁹⁾。またハンチントン病および遺伝性脊髄小脳萎縮症1型の原因遺伝子産物である異常型ハンチントン病遺伝子産物 (htt) あるいは ataxin-1 を初代培養神経細胞に発現すると総転写量が減少することを報告している¹⁰⁾。さらに HDAC inhibitor を用いて非特異的に総転写量を上昇させるとポリグルタミン病態の改善が *in vitro*, *in vivo* で観察できる。これらの事実は転写抑制が重要な病態であることを示している。

そこで私たちは初代培養神経細胞を用いて、転写抑制が細胞死につながりうるのか、また如何なる細胞死を誘導す

るのかを検討した¹¹⁾。この際、RNA polymerase IIの選択的阻害薬である alpha-amanitin¹²⁾を培養液に加えて転写を非特異的に抑制した。その結果、1) 神経細胞の種類に関わらず転写抑制は非典型的神経細胞死 (transcriptional repression induced atypical cell death: TRIAD) を誘導すること、2) TRIAD は極めて緩慢な経過を示すこと、3) TRIAD は形態学的、生化学的にアポトーシスとは異なる細胞死であることを観察し、さらにマイクロアレイを用いた解析から、4) YAPdeltaC という新しい分子が TRIAD に関与していること、を発見した。

アポトーシスは p53 による PUMA, Bax 遺伝子の転写を介して起こる場合もあるが、核抜きに cyt-C 放出, caspase 活性化下流のイベントは生じうる。したがって、数時間もあれば完結する迅速な細胞死である。これに対して、alpha-amanitin によって神経細胞に誘導される非典型的細胞死 TRIAD は、細胞数の半減期が5日程度の極めて緩慢な細胞死である。生化学的解析においては、cyt-C のミトコンドリアから細胞質への放出は起こらず、caspase についても caspase 12 にわずかな活性化を認めるのみで、caspase 3, caspase 7, caspase 6 など主要な caspase には変化が見られなかった。一方、p73 には活性化が認められた¹¹⁾。

形態学的にはクロマチンの濃縮や分節化は見られず、アポトーシス小体は当然ない。ミトコンドリアの膨張も認め

られない。核膜も blebbing などの異常は見られない。細胞全体の大きさにも変化を認めない¹¹⁾。唯一、極少数の細胞に核周辺の大型の空胞形成が認められた (図 1)。オートファゴソームとの異同が問題となるが、LC3 との共局在は確認できなかった。電子顕微鏡を用いた観察でもこれらの空胞が細胞内小器官を取り込む像は認められなかった。一方、小胞体マーカーとは局在が一致する場合が多く、小胞体由来の何らかの構造であると考えられた¹¹⁾。

次に私たちは TRIAD を制御する分子をマイクロアレイによって探索した。低カリウム誘導される小脳神経細胞 (顆粒細胞) の細胞死をアポトーシス対照群として、大脳神経細胞および小脳神経細胞の TRIAD と遺伝子発現変化を比較した。後二者に共通した変化を示し、前者 (アポトーシス) に変化が起こらない遺伝子が TRIAD を特徴付ける可能性がある。逆に言えばそのような分子が TRIAD を制御している可能性がある。結果として私たちは YAP (yes-associated protein) がこの条件に合致する遺伝子の一つであることを見出した。YAP は p73 が PUMA, Bax の発現を介してアポトーシスを誘導する際に、p73 の転写補助因子として働くことが知られている¹³⁾。なお TRIAD において YAP の発現は減少していた。

さらに興味深いことに、神経細胞にはこれまで報告のない splicing form である YAPdeltaC が発現していることが分

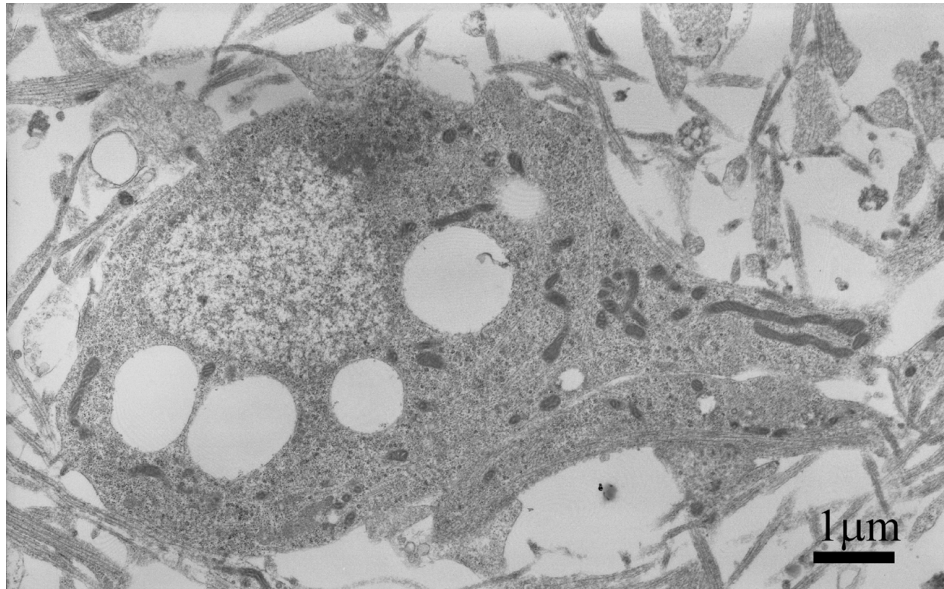


図 1 トリアド (TRIAD) を起こした神経細胞の典型像

核周囲に大型の空胞を認めるが内部に細胞内小器官の取込みはない。他の小器官に変化はなく、核、核膜、細胞膜にも変化はない。(JCB Vol. 172 No. 4 の表紙を参照されたい。)

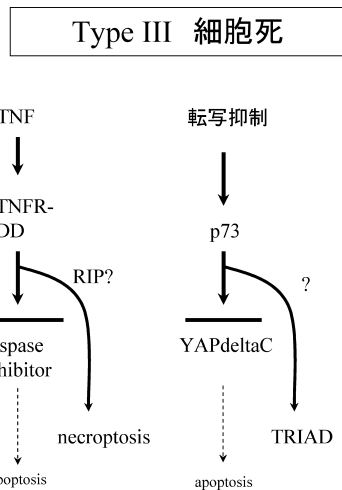


図2 二つの Type III 細胞死の比較
共にアポトーシスシグナルの活性化と抑制が起きている。Necroptosis は人工的な条件下の細胞死だが、TRIAD の YAPdeltaC は神経細胞に自然に発現している。

かった。YAPdeltaC は YAP の C 末端に位置する転写活性化部位を欠損しており、通常型 YAP に対して転写作用においても細胞死においてもドミナントネガティブに働く可能性が示唆された¹¹⁾。RT-PCR と免疫組織染色の結果からすると YAPdeltaC はニューロンに特異的に発現している。TRIAD において、YAPdeltaC の発現量は減少せず、YAP に対する機能的バランスが変化していることが示唆された。また、ハンチントン病患者脳の前線体において、p73 活性化を示す神経細胞に YAPdeltaC が発現していることが確認された¹¹⁾。これらの結果と、ハンチントン病遺伝子産物 htt によって転写が抑制されること¹⁰⁾を考えあわせると、TRIAD に類似した状況がハンチントン病患者脳の罹患神経細胞において起きていることを示唆している。すなわち、転写抑制にアポトーシスシグナルの活性化 (p73 活性化) と YAPdeltaC によるシグナル抑制が同一の神経細胞のなかで起きている (図 2)。

5. Type III 細胞死とは

それでは細胞死の分類の中で TRIAD はどのように位置付けられるのであろうか？ 文頭に述べたように細胞死の多様性について近年関心が高まっている。中でも、オートファジーの細胞死への関与あるいはオートファジーとアポトーシスとの関連についてのデータは急速に増加している。しかし歴史的に俯瞰すれば、細胞死の多様性やオートファジー様の細胞死についての病理学的記載は 1960 年代から

しばしば行われている。これを踏まえて Schweigel と Merker は細胞死を三つのプロトタイプに分類した¹⁴⁾。いわゆるアポトーシスは Type I cell death として、オートファジーの形態変化を伴う細胞死は “Type II cell death: autophagic cell death” としてこの時に既に記載されている。

一方、Type III cell death は非リソソーム性細胞質小胞を伴う細胞死として Schweigel と Merker によって提唱されている。Clarke は、Schweigel と Merker の言う Type III の細胞死をさらに二つに細分化した¹⁵⁾。Type IIIA (non-lysosomal degeneration) は小器官が膨張して融合し細胞外につながるものである。Type IIIB (cytoplasmic type of degeneration) は空胞とともに小器官の膨張が目立つものであり、paraptosis/oncosis として報告されている幾つかの非典型的細胞死³⁾もこれに含まれるものと思われる。ただし Type IIIA と Type IIIB の違いは形態的記載に止まっており必ずしも明解ではない。私たちの細胞死 TRIAD も Type III の何れかに分類されるものと考え (おそらく Type IIIB か?) が、小胞体の変化が相対的に強いところは留意する必要がある。

非常に興味深いことに、Migheli らが報告している ALS モデルマウスの運動ニューロンにおける非アポトーシス変性においても TRIAD 類似の空胞が見られる¹⁾。また、Davies らのグループが報告しているハンチンチントランスジェニックマウスにおける非アポトーシス変性ニューロンにおいても TRIAD 類似の空胞の写真が掲載されている²⁾。さらに、p73 の活性化において小胞体の空胞化が報告されている¹⁶⁾。これらのデータは神経変性と Type III 細胞死あるいは TRIAD との関連を示唆している。

6. Type III 細胞死の分子機構

Type III と考えられる細胞死についても、全体像には程遠いものの、分子レベルのデータが少しずつ報告されている。まず、私たちの TRIAD は RNA polymerase II の阻害によって誘導され、この時には p73 活性化と p73 シグナルの抑制が同時に起きている¹¹⁾。最近、Junying Yuan のグループは TNF- α と caspase inhibitor である zVAD の両者によって生じるネクローシス様の形態とオートファジーの活性化を伴う細胞死を『necroptosis』として提唱している¹⁷⁾。彼らは、オートファジーの活性化は necroptosis に続発するものとしている。これは Holler らが報告した caspase-8-非依存性細胞死と同様に RIP を介して細胞死シグナルが伝わるらしい¹⁷⁾。さらに、『paraptosis』として Sperandio らがまとめた非典型的細胞死は IGF-I receptor の細胞内ドメ

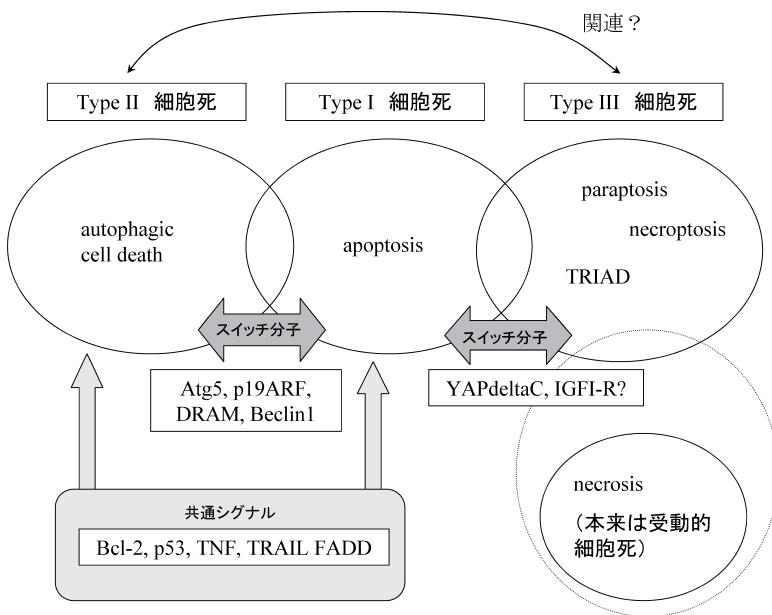


図3 Type I, II, III細胞死とネクロシスの関係

インを培養細胞に強制発現させると生じるもので、形態学および生化学的にアポトーシスと異なっている¹⁸⁾。リガンド結合時とは異なるシグナルがIGFI-Rの細胞内ドメインから伝わると予想されている。これら非典型的細胞死の多くがアポトーシスシグナルの活性化と抑制の両面の刺激を与えた条件下で生じることは注目すべきことであり(図2)、また、同様にアポトーシスシグナル活性化と抑制分子の存在が観察される神経変性を考える上で重要である。

近年の分子生物学的な観点からはアポトーシスとオートファジー(上記の分類で言えばType I cell deathとType II cell death)の関連についての理解が深まりつつある(図3)。特にこの1年間に、p53がアポトーシスとオートファジーの両者に異なるメディエーターを通じて促進的に働くこと、Bcl-2がアポトーシスのみならずBeclin1と結合してオートファジーも抑制すること、Atg5が両者のスイッチとして働くこと、あるいはミトコンドリアからのp19ARFがオートファジーを促進すること、などが明らかになっている。同様にType IアポトーシスとType III細胞死の関係も今後明らかになっていくであろう。この制御にはYAPdeltaCあるいはIGFI-Rなどのシグナルが関与しているのかも知れない(図3)。

7. おわりに

変性を考える上でネクロシスの定義は重要である。ネ

クロシスは物理的ダメージによって生じる受動的細胞死(passive cell death)が本来の概念であるが、これが非アポトーシスの能動的細胞死(active cell death)と同義語として安易に使われてきたことも細胞死ひいては変性の理解が混乱した理由の一つであろう。本稿で述べたようにアポトーシスシグナルの活性化と抑制によってType III細胞死が起きることが明らかになってきている。Type IIIの細胞死には種々の分子シグナル経路による多様な細胞死が含まれており、神経変性における細胞死もその1型あるいは複数である可能性がある。特に、極めて進行スピードが遅く形態的にも軽微な細胞死であるTRIADはヒト病理に類似しており検討する価値のあるものと考えられる。

- Migheli, A., Atzori, C., Piva, R., Tortarolo, M., Girelli, M., Schiffer, D., & Bendotti, C. (1999) *Nature Medicine*, 5, 966-967.
- Turmaine, M., Raza, A., Mahal, A., Mangiarini, L., Bates, G.P., & Davies, S.W. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 8093-8097.
- Wyllie, A.H. & Goldstein, P. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 11-13.
- Ross, C.A., Porier, M.A., Wanker, E.E., & Amzel, M. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 1-3.
- Okazawa, H. (2003) *Cell. Mol. Life Sci.*, 60, 1427-1439.
- Waragai, M., Lammers, C-H., Takeuchi, S., Imafuku, I., Udagawa, Y., Kanazawa, I., Kawabata, M., Mouradian, M.M., & Okazawa, H. (1999) *Hum. Mol. Genet.*, 8, 977-987.
- Okazawa, H., Rich, T., Chang, A., Lin, X., Waragai, M., Kajikawa, M., Enokido, Y., Komuro, A., Kato, S., Shibata, M., Hatanaka, H., Mouradian, M.M., Sudol, M., & Kanazawa, I. (2002) *Neuron*, 34, 701-713.
- Okuda, T., Hattori, H., Takeuchi, S., Shimizu, J., Ueda, H., Palvimo, J.J., Kanazawa, I., Kawano, H., Nakagawa, M., & Okazawa, H. (2003) *Hum. Mol. Genet.*, 12, 711-725.
- Busch, A., Engemann, S., Lurz, R., Okazawa, H., Lehrach, H., & Wanker, E.E. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 41452-41461.
- Hoshino, M., Tagawa, K., Okuda, T., & Okazawa, H. (2004) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313, 110-116.
- Hoshino, M., Qi, M.-L., Yoshimura, N., Miyashita, T., Tagawa, K., Wada, Y.-i., Enokido, Y., Marubuchi, S., Harjes, P., Arai, N., Oyanagi, K., Blandino, G., Sudol, M., Rich, T., Kanazawa, I., Wanker, E.E., Saito, M., & Okazawa, H. (2006). *J. Cell Biol.*, 172, 589-604.
- Bushnell, D.A., Cramer, P., & Kornberg, R.D. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 1218-1222.
- Basu, S., Totty, N.F., Irwin, M.S., Sudol, M., & Downward, J. (2003) *Mol. Cell.*, 11, 11-23.
- Schweichel, J.U. & Merker, H.J. (1973) *Teratology*, 7, 253-

- 266.
- 15) Clarke, P.G. (1990) *Anat. Embryol. (Berl.)*, 181, 195-213.
- 16) Terrinoni, A., Ranalli, M., Cadot, B., Leta, A., Bagetta, G., Vousden, K.H., & Melino, G. (2004) *Oncogene*, 23, 3721-3725.
- 17) Degtarev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G.D., Mitchison, T.J., Moskowitz, M.A., & Yuan, J. (2005) *Nature Chem. Biol.*, 1, 112-119.
- 18) Sperandio, S., de Belle, I., & Bredesen, D.E. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 97, 14376-14381.

岡澤 均

(東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野)

Neurodegeneration is apoptosis?—Regulation of neuronal death by YAPdeltaC—

Hitoshi Okazawa (Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan)

脂肪滴での脂肪分解と蓄積を制御する PAT ファミリー

1. はじめに

脂肪滴 (lipid droplets) は中性脂肪がリン脂質一重層によって覆われたオルガネラであり、真核細胞に普遍的に存在している。脂肪滴は単なる余剰脂肪の貯蔵庫ではなく、自身が活発に脂質代謝を行い、生体の脂質ホメオスタシスに重要な役割を果たしている。また、脂肪滴の異常は肥満

や動脈硬化症などに関連していることから、その基礎的理解は医学的にも重要な課題である。この数年間で脂肪滴の理解は飛躍的に進み、他のオルガネラとの相互作用や脂質代謝の分子機構などがわかってきた。本稿では、脂肪滴局在タンパク質である PAT ファミリーを中心として、その役割を我々の研究成果を交えて概説する。

2. PAT ファミリーの構造と特徴

脂肪滴は全身の細胞に存在しているが、その形態や機能には多様性がある¹⁾。例えば、脂肪細胞や肝細胞は大型の脂肪滴を有し、全身に脂肪を供給しているのに対し、心筋や骨格筋は小型の脂肪滴に自身の消費する脂肪を貯蔵している。肝細胞やマクロファージの脂肪滴は外部環境によってその大きさを敏感に変化させる。またステロイド産生細胞では、ぶどうの房のような形状の脂肪滴にホルモン合成のためのコレステロールエステルを蓄えている。このような脂肪滴の多様性には、その表面に局在するタンパク質群が重要な役割を果たしていると考えられる。実際に、脂肪滴には多種のタンパク質が局在し、その組成は細胞種や環境要因によって異なることがプロテオミクス解析からわかっている。特に哺乳動物の脂肪滴には PAT ファミリーという相同性のあるタンパク質が存在しており、ペリリピン、ADRP (adipocyte differentiation-related protein: ADFP, adipophilin と呼ばれる)、TIP47、S3-12 の 4 種が報告されている²⁾。PAT とは前記三つの頭文字をとったものである。特に N 末端の PAT-1 領域と 11-mer repeat で高いホモロジーがある (図 1) が、これらの発現には組織特異性がある。ペリリピンは脂肪細胞およびステロイド産生細胞に選択的に発現し、C 末端の違いで A, B, C のバリエーションがある。S3-12 も脂肪細胞に高発現している。一方、

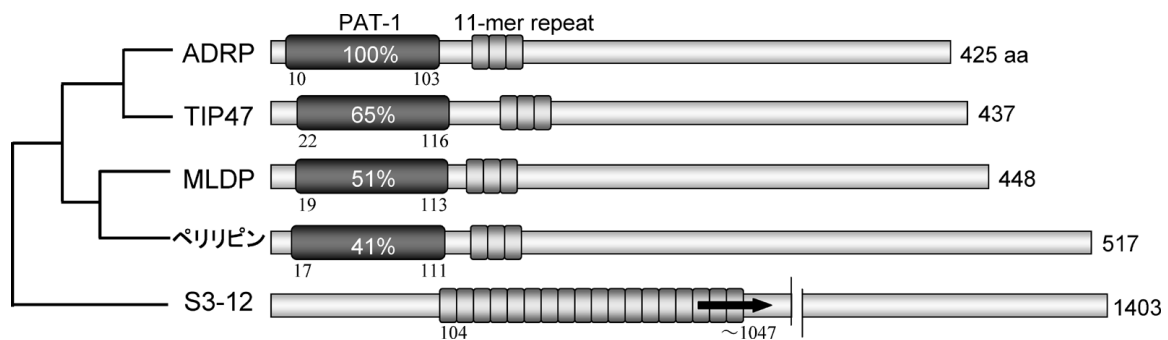


図 1 マウス PAT ファミリー

保存性の高い PAT-1 領域 (%は ADRP の配列に対する比較) と 11-mer repeat 領域を示す。C 末端側もメンバー間で弱い保存性がある。11-mer repeat は脂質結合タンパク質に特徴的な配列である。S3-12 は PAT-1 領域がなく、11-mer repeat が長い。